·论著·

Ⅲ期胃癌D2根治术后辅助放化疗患者长期预后的影响因素：基于10年随访数据

马桂芬[1，2，3]，章倩[1，2]，刘娟[1，2]，孙菁[1，2，3*]，林根来[1，2*]

1.200032 上海市，复旦大学附属中山医院放疗科
2.200032 上海市，复旦大学附属中山医院肿瘤防治中心
3.361000 福建省厦门市，复旦大学附属中山医院厦门分院放疗科
*通信作者：林根来，副主任医师；E-mail：lin.genlai@zs-hospital.sh.cn
孙菁，副主任医师；E-mail：sun.jing@zs-hospital.sh.cn

【摘要】　**背景**　局部进展期胃癌主要包括Ⅲ期胃癌，以综合治疗为主，患者术后复发是影响患者预后的关键因素。**目的**　探究Ⅲ期胃癌D2根治术后辅助放化疗患者长期预后的影响因素。**方法**　选取2009年1月—2014年12月在复旦大学附属中山医院放疗科行D2根治术后辅助放化疗的胃癌患者为研究对象，病理结果根据国际癌症联合会（UICC）和美国肿瘤联合会（AJCC）第八版胃癌TNM分期系统进行分期，明确诊断Ⅲ期胃癌。术后所有患者在第1年每3个月随访1次，之后2年内每6个月随访1次，而后每年随访1次。随访截止日期为2021-12-15。采用Log-rank检验比较生存率的差异，采用Cox比例风险回归分析探究患者总生存时间（OS）和无病生存时间（DFS）的影响因素，列线图预测临床病理特征对预后的影响，Kaplan-Meier法比较不同pTNM分期、年龄、转移淋巴结率（LNR）、胃切除方式患者生存差异。**结果**　共纳入行术后辅助放疗的Ⅲ期胃癌患者135例，中位随访时间10.48年。5年内复发70例，死亡62例，5年无病生存率、总生存率分别为48.1%（65/135）、54.1%（73/135）；10年内复发74例，死亡74例，10年无病生存率、总生存率均为45.2%。Log-rank检验结果显示，不同pTNM分期、pT分期、LNR、癌结节、肿瘤位置、胃切除方式患者5年生存率比较，差异有统计学意义（P<0.05）。不同pTNM分期、pT分期、LNR、神经浸润、胃切除方式患者10年生存率比较，差异有统计学意义（P<0.05）。多因素Cox比例风险回归分析结果显示，pTNM分期（ⅢA期，OS：HR=0.40，95%CI=0.19~0.83；DFS：HR=0.40，95%CI=0.19~0.92）、LNR（>50%，OS：HR=1.74，95%CI=1.03~2.94；DFS：HR=1.87，95%CI=1.73~1.02）、胃切除术方式（全胃切除术，OS：HR=2.07，95%CI=1.22~3.50；DFS：HR=2.02，95%CI=1.20~3.41）是Ⅲ期胃癌D2根治术后辅助放化疗患者OS和DFS的独立影响因素（P<0.05），年龄（≤40岁，HR=2.19，95%CI=1.06~4.53）是Ⅲ期胃癌D2根治术后辅助放化疗患者OS的独立影响因素（P<0.05）。另外，列线图表明年龄、pTNM分期、LNR、胃切除术方式对Ⅲ期胃癌D2根治术后辅助放化疗患者预后有预测作用。胃癌术后患者复发情况：10例（7.4%）局部复发（放射野内吻合口和淋巴结的复发），35例（25.9%）患者出现腹、盆腔播散种植，37例（27.4%）患者出现了远处转移（包括肺、肝、骨、脑等脏器）；部分患者发现了2种类型以上的复发。不同pTNM分期、年龄、LNR、胃切除方式的Ⅲ期胃癌患者术后生存曲线比较，差异有统计学意义（P<0.05）。**结论**　大部分Ⅲ期胃癌D2根治术后辅助放化疗患者复发或死亡主要在5年内。pTNM分期、LNR和胃切除方式是这类患者预后的主要影响因素。

【关键词】　胃肿瘤；D2切除术；辅助放化疗；预后；存活率；无病生存时间；影响因素分析
【文献标识码】　R 735.2　【中图分类号】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0673.

Risk Factors Analysis of Long-Term Prognosis in Patients with D2 Radical Surgery for Stage Ⅲ Gastric Cancer After Adjuvant Chemoradiotherapy：Based on the Data of 10-year Follow-up

MA Guifen[1，2，3]，*ZHANG Qian*[1，2]，*LIU Juan*[1，2]，*SUN Jing*[1，2，3*]，*LIN Genlai*[1，2*]
1.Department of Radiation Oncology，Zhongshan Hospital，Fudan University，Shanghai 200032，China

基金项目：福建省自然科学基金项目（2023J05296）
引用本文：马桂芬，章倩，刘娟，等.Ⅲ期胃癌D2根治术后辅助放化疗患者长期预后的影响因素：基于10年随访数据［J］.中国全科医学，2024.［Epub ahead of print］.DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0673.［www.chinagp.net］
MA G F，ZHANG Q，LIU J，et al，et al. Risk factors analysis of long-term prognosis in patients with d2 radical surgery for stage ⅲ gastric cancer after adjuvant chemoradiotherapy：based on the data of 10-year follow-up［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.



2.Cancer Prevention and Control Center，Zhongshan Hospital，Fudan University，Shanghai 200032，China
3.Department of Radiation Oncology，Zhongshan Hospital，Fudan University（Xiamen Branch），Xiamen 361000，China
**Corresponding authors：LIN Genlai，Associate chief physician；E-mail：lin.genlai@zs-hospital.sh.cn*
SUN Jing，Associate chief physician；E-mail：sun.jing@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 **Background** Locally advanced gastric cancer mainly includes stage Ⅲ gastric cancer，which is mainly treated with comprehensive therapy. Postoperative recurrence is a key factor affecting the prognosis of patients. Objective To explore the influencing factors of long-term prognosis in patients with stage Ⅲ gastric cancer undergoing D2 radical surgery and adjuvant chemotherapy. **Methods** Gastric cancer patients who underwent D2 radical surgery and adjuvant chemoradiotherapy were collected from the Department of Radiotherapy at Zhongshan Hospital affiliated to Fudan University from January 2009 to December 2014. They were pathologically diagnosed with stage Ⅲ gastric cancer according to the International Union of Cancer（UICC）and American Cancer Federation（AJCC）8th edition TNM staging system for gastric cancer. All postoperative patients were followed up every 3 months in the first year，every 6 months for the following 2 years，and once a year thereafter. The deadline for follow-up is December 15，2021. Survival rates of subgroups were compared using Log-rank tests.The influencing factors of overall survival（OS）and disease-free survival（DFS）were compared using Cox proportional hazards regression analysis，and the prediction of clinicopathological features were analyzed by Nomogram. Comparison of survival differences among patients with different pTNM stagings，age，metastatic lymph node radios（LNR），and gastrectomy methods using Kaplan-Meier method. **Results** A total of 135 qualified patients were included，with a median follow-up time of 10.48 years. Within 5 years，there were 70 cases of recurrence and 62 deaths. The 5-year DFS rate and OS rate were 48.1%（65/135）and 54.1%（73/135），respectively； Within 10 years，there were 74 cases of recurrence and 74 deaths. The 10-year DFS rate nd OS rate were both 45.2%. The log-rank test results showed that there was a statistically significant difference in 5-year survival rates among patients with different pTNM stagings，pT stagings，LNRs，cancer nodules，tumor locations，and gastrectomy methods（P<0.05）. The 10-year survival rates of patients with different pTNM stagings，pT stagings，LNRs，nerve infiltrations，and gastrectomy methods were compared，and the differences were statistically significant（P<0.05）. The results of multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed that pTNM staging（Stage ⅢA，OS：HR=0.40，95%CI=0.19~0.83； DFS：HR=0.40，95%CI=0.19~0.92），LNR（>50%，OS：HR=1.74，95%CI=1.03~2.94； DFS：HR=1.87，95%CI=1.73~1.02），and gastrectomy method（total gastrectomy，OS：HR=2.07，95%CI=1.22~3.50； DFS：HR=2.02，95%CI=1.20~3.41）were independent influencing factors for OS and DFS in patients with stage Ⅲ gastric cancer undergoing D2 radical surgery with adjuvant chemotherapy（P<0.05），while age（≤40 years，HR=2.19，95%CI=1.06~4.53）was an independent influencing factor for OS. Moreover，nomogram indicated that age，pTNM staging，LNR，and gastrectomy method have good predictive effects on the prognosis. For recurrence，10 cases（7.4%）experienced local recurrence（recurrence of anastomotic sites and lymph nodes within the radiation field），35 cases（25.9%）experienced abdominal and pelvic dissemination of implants，and 37 cases（27.4%）experienced distant metastasis（including lung，liver，bone，brain and other organs）； Some patients had two or more types of recurrence. The postoperative survival curves of stage Ⅲ gastric cancer patients with different pTNM stagings，age，LNRs，and gastrectomy methods were compared，and the differences were statistically significant（P<0.05）. **Conclusion** Most patients with stage Ⅲ gastric cancer who undergo adjuvant chemoradiotherapy after D2 radical surgery experience recurrence or death within 5 years. pTNM staging，LNR，and gastrectomy method are factors that affect the prognosis of these patients.

【Key words】 Stomach neoplasms；D2 resection；Adjuvant chemoradiotherapies；Prognosis；Survival rate；Disease-free survival；Root cause analysis

胃癌仍是全球第五大常见的癌症，尤其好发于东亚地区。2020年全球胃癌新增病例108.9万，死亡人数估计为76.9万，是第三大癌症相关死亡原因[1]。在中国，胃癌成为第三大常见癌症，2022年估计胃癌患者50.9万，死亡患者40.0万，同时，男性的死亡率是女性的2倍[2]。目前Ⅲ期胃癌患者的主要治疗方法是以手术切除为主、放化疗为辅的综合治疗。但胃癌患者的总体预后不尽如意。胃癌的术后复发是影响患者预后的主要因素，早期韩国的ARTIST研究表明，在伴有淋巴结转移的Ⅰb~Ⅳ期胃癌患者中，接受辅助放化疗的患者比仅接受辅助化疗（卡培他滨加顺铂）的患者有更长的无病生存时间（disease-free survival，DFS）[3]。虽然ARTIST2中纳入了64%~72%的Ⅲ期D2术后患者，作者认为增加放疗并不能带来生存获益，可能因为转移淋巴结率（LNR）均较低（0.13）影响到放疗的疗效[4]。放疗能否使部分高危患者获益，还值得进一步研究。胃

癌的高危因素是指那些分化较差的病理类型、淋巴结转移个数较多、淋巴血管和/或神经浸润或年龄<50岁的患者，目前的研究多评估的5年内生存时间[5]，缺失对长期预后的评估。因此，本研究旨在分析D2根治术后接受过辅助放化疗的Ⅲ期胃癌患者的临床病理特征以及影响长期预后的危险因素，包括TNM分期、LNR、脉管癌栓、神经浸润等，以寻找影响此类胃癌患者预后的关键因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2009年1月—2014年12月在复旦大学附属中山医院放疗科行术后辅助放化疗的胃癌患者为研究对象，其病理结果根据国际癌症联合会（Union for International Cancer Control， UICC）和美国肿瘤联合会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）第八版胃癌TNM分期系统进行分期，明确诊断Ⅲ期胃癌。

纳入标准：（1）年龄20~75岁，行D2根治术；（2）术后病理证实为Ⅲ期胃癌，无远处转移（M0）的临床或影像学证据；（3）均接受过术后辅助放化疗，并经知情同意。

排除标准：（1）接受过新辅助治疗；（2）单纯辅助放疗而不联合化疗；（3）术后切缘阳性（R1/R2切除）；（4）重要器官（即心脏、肝脏和肾脏）功能不全；（5）同时或既往存在其他恶性肿瘤，曾接受放疗或化疗。

本研究获得复旦大学附属中山医院伦理会审批通过（B2021-814）。

1.2 方法

患者均进行了全胃/次全胃切除和淋巴结D2根治术，不同部位胃癌淋巴结清扫范围参考日本胃癌治疗指南（第6版）[6]。切除淋巴结范围取决于原发肿瘤的位置。全胃切除术是指胃的整体切除，而次全胃切除术是指切除2/3近端或远端胃。癌结节是指在胃癌的肿瘤周脂肪组织中发现的卫星肿瘤结节，没有任何组织学证据显示结节中有残留的淋巴结成分。

辅助放化疗方案：所有符合条件的患者在术后体能恢复后接受氟尿嘧啶类为基础的多药联合化疗，联合药物为奥沙利铂（85~130 mg/m^2）、顺铂（75~100 mg/m^2）或多西他赛（70~85 mg/m^2）等。化疗3~6个周期后行同步放化疗。放疗采用调强放疗或三维适形放疗（6 mV光子束）。根据美国国立综合癌症网络（NCCN）靶区勾画指南[7]，临床靶体积（clinical target volume，CTV）主要包括吻合口和局部淋巴引流区（下段食道旁、食管裂孔膈肌上下、胃周、腹腔干、肝门、胰周或脾门，范围取决于原发肿瘤的位置）。通过在CTV上增加0.5~1.0 cm的均匀边缘来定义计划靶体积。T4b期患者的瘤床予以照射50.0~54.0 Gy的高剂量，范围由术中手术夹的位置确定。正常组织限量为：脊髓最大剂量<45 Gy，肺20Gy体积（V20）<15%，小肠V45<195 cc，心V30<20%，肝平均剂量<20 Gy，左右肾V20<33%。放疗期间的化疗方案一般为卡培他滨（625~825 mg/m^2）或替吉奥（41~60 mg）单药口服，与放疗同步，每周一至周五，2次/d，持续5周。辅助化疗一般采用序贯模式，在放疗前完成3~6个周期，然后行5周辅助放疗，放疗结束后1个月内根据患者体能状况决定是否继续行0~3个周期化疗。

1.3 资料收集

收集患者的基线资料，包括年龄、性别、pTNM分期、pT分期、pN分期（依据AJCC/UICC）、LNR、癌结节、病理组织类型、脉管癌栓、神经浸润、肿瘤位置、胃切除方式。LNR=转移性淋巴结数目/淋巴结总数目×100%。

1.4 随访方法

术后所有患者在第1年每3个月随访1次，之后2年内每6个月随访1次，而后每年随访1次。随访截止日期为2021-12-15。随访检查包括病史和体格检查、实验室检查，包括血清肿瘤生物标志物[癌胚抗原（CEA）、CA19-9、CA724、CA242]，胸部、腹部和盆腔的计算机断层扫描（CT）检查，胃镜检查。如在辅助治疗后疾病复发或转移，大多数患者选择姑息治疗，如射频治疗、肝转移的介入治疗或放射治疗、姑息化疗或中药治疗。

随访患者总生存时间（overall survival，OS）和DFS，OS定义为从根治性手术至任何原因的死亡或末次随访。DFS定义为根治性手术开始至首次进展、复发、末次随访或者疾病相关死亡的时间。

1.5 统计学方法

所有统计分析采用IBM SPSS® 软件版本22.0（美国，芝加哥）。采用Log-rank检验比较5年和10年生存率的差异；采用Cox风险回归分析探究患者OS和DFS的影响因素，并选取P<0.1的因素进行多因素分析，以确定影响预后的独立因素。选取多因素Cox风险回归分析筛选出的影响因素绘制列线图，分析各预后相关因素对预后的预测价值。采用Kaplan-Meier法绘制不同pTNM分期、年龄、LNR、胃切除方式患者术后生存曲线。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者情况

共纳入行术后辅助放疗的Ⅲ期胃癌患者200例，排除肿瘤分期资料不全、年龄不合适或者其他合并症55例，随访过程中失访10例，最终纳入135例患者。

中位随访时间 10.48 年；男 97 例、女 38 例；分期为Ⅲ A 期 39 例，Ⅲ B 期 56 例，Ⅲ C 期 40 例；平均年龄（54.3 ± 10.7）岁；中位 OS：5.90 年，范围：0.58~12.60 年；中位 DFS：4.70 年，范围：0.31~12.60 年。

截至 2021-12-15，5 年内复发 70 例，死亡 61 例，5 年无病生存率、总生存率分别为 48.1%、54.1%；10 年内复发 74 例，死亡 74 例，10 年无病生存率、总生存率均为 45.2%。

大部分患者的复发和死亡发生在 5 年内。患者的平均放疗剂量为 45.0Gy（范围为 45.0~50.0 Gy）；102 例（75.5%）患者完成了 4~6 个化疗周期（平均：5.1 个周期；中位数：5 个周期）。

Log-rank 检验结果显示，不同年龄、性别、pN 分期、病理组织类型、脉管癌栓、神经浸润患者 5 年生存率比较，差异无统计学意义（P>0.05）；不同 pTNM 分期、pT 分期、LNR、癌结节、肿瘤位置、胃切除方式患者 5 年生存率比较，差异有统计学意义（P<0.05）。

不同年龄、性别、pN 分期、癌结节、病理组织类型、脉管癌栓、肿瘤位置患者 10 年生存率比较，差异无统计学意义（P>0.05）；不同 pTNM 分期、pT 分期、LNR、神经浸润、胃切除方式患者 10 年生存率比较，差异有统计学意义（P<0.05），见表 1。

2.2 胃癌患者 OS 和 DFS 影响因素的 Cox 比例风险回归分析

分别以Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者 OS 和 DFS 为因变量（赋值：实测值），以患者基线资料为自变量，进行单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析。单因素分析结果显示，年龄、pTNM 分期、pT 分期、LNR、神经浸润、胃切除方式可能是Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者 OS 和 DFS 的影响因素（P<0.05）。进一步的多因素分析结果显示，pTNM 分期、LNR、胃切除术方式是Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者 OS 和 DFS 的独立影响因素（P<0.05），年龄是Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者 OS 的独立影响因素（P<0.05），见表 2~3。

2.3 列线图模型构建

基于多因素 Cox 风险回归分析筛选的影响因素，构建列线图模型（图 1），拟合指数 =0.69，准确度较好，表明年龄、pTNM 分期、LNR、胃切除术方式对Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者预后有预测作用。

2.4 复发情况

胃癌术后患者复发情况主要分为 3 类：局部复发、腹腔或盆腔腹膜播散和远处转移。共 54.8%（74/135）患者在随访中出现复发。辅助放化疗患者中 10 例（7.4%）局部复发（放射野内吻合口和淋巴结的复发），35 例（25.9%）患者出现腹、盆腔播散种植，37 例（27.4%）患者出现了远处转移（包括肺、肝、骨、脑等脏器）；部分患者发现了 2 种类型以上的复发。

2.5 不同 pTNM 分期、年龄、LNR、胃切除方式患者术后生存率分析

绘制不同 pTNM 分期、年龄、LNR、胃切除方式患

表 1 不同基线资料患者 5 年生存率和 10 年生存率分析［例（%）］
Table 1 Analysis of 5-year and 10-year survival rates of patients with different baseline data

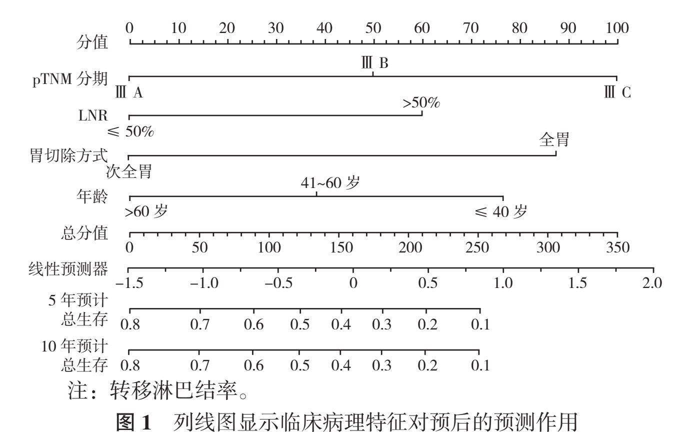
项目	例数	5 年			10 年		
		生存率	χ^2 值	P 值	1 生存率	χ^2 值	P 值
年龄（岁）							
≤ 40	18	6（33.3）	4.727	0.094	5（27.8）	5.295	0.071
41~60	71	40（55.6）			30（41.7）		
>60	46	27（60.0）			26（57.8）		
性别							
男	97	51（52.6）	0.348	0.555	45（46.4）	0.018	0.892
女	38	22（57.9）			16（42.1）		
pTNM 分期（期）							
Ⅲ A	39	28（71.8）	15.809	<0.001	26（66.7）	17.736	<0.001
Ⅲ B	56	33（58.9）			26（46.4）		
Ⅲ C	40	12（30.0）			9（22.5）		
pT 分期（期）							
T1~3	29	21（72.4）	4.998	0.025	19（65.5）	5.992	0.014
T4	106	52（49.1）			42（39.6）		
pN 分期（期）							
N0~2	42	28（66.7）	3.306	0.069	24（57.1）	3.333	0.068
N3	93	45（48.4）			37（39.7）		
LNR							
≤ 50%	91	60（65.9）	18.464	<0.001	50（54.9）	15.621	0.001
>50%	44	13（29.5）			11（25.0）		
癌结节							
无	110	63（57.3）	4.984	0.026	50（45.8）	2.072	0.150
有	25	10（41.7）			10（41.7）		
病理组织类型							
腺癌	123	65（52.8）	1.237	0.266	54（43.9）	1.330	0.249
非腺癌	12	8（66.7）			6（58.3）		
脉管癌栓							
有	48	22（45.8）	2.425	0.119	18（37.5）	2.364	0.124
无	87	51（58.6）			43（49.4）		
神经浸润							
有	76	37（48.7）	2.650	0.104	29（38.2）	3.923	0.048
无	59	36（61.0）			32（54.2）		
肿瘤位置							
胃窦	62	40（64.5）	4.959	0.026	31（50.0）	2.056	0.152
贲门 + 胃体	73	33（45.2）			30（41.1）		
胃切除方式							
次全胃切除术	107	65（60.7）	14.667	<0.001	54（50.5）	11.775	0.001
全胃切除术	28	8（28.6）			7（25.0）		

注：LNR= 转移淋巴结率；χ^2 值为 Log-rank 检验结果。

者术后生存曲线，见图 2~5，不同 pTNM 分期、年龄、LNR、胃切除方式的Ⅲ期胃癌患者术后生存曲线比较，差异有统计学意义（*P*<0.05）。

3 讨论

本研究通过长期随访比较分析了影响 D2 根治 R0 切除术后Ⅲ期胃癌行辅助放化疗患者的临床病理特征与预后相关的危险因素。由于新辅助治疗会对患者术后分期和预后均会有影响，切缘阳性的患者预后也会更差，因此本研究设计排除了这 2 类患者。Ⅲ期胃癌患者相对于Ⅰ、Ⅱ期预后更差，伴随的高危因素更多，在我国初治的胃癌患者中占比更高。本研究长期随访数据表明，Ⅲ期胃癌患者总体 5 年总生存率为 54.1%，10 年总生存率为 45.2%；5 年无病生存率为 48.1%，10 年无病生存率为 45.2%。绝大部分复发或死亡还是在 5 年之内。另外一项研究通过随访 5 235 例胃癌患者 5~20 年生存情况，认为Ⅲ A 期应随访 7 年，Ⅳ期应随访 8 年，而Ⅲ B 期和Ⅲ C 期随访终点还不清楚[8]。本研究中多因素 Cox 风险回归分析结果表明，术后的 pTNM 分期、LNR、胃切除术方式是Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化



注：转移淋巴结率。

图 1 列线图显示临床病理特征对预后的预测作用

Table 1 The predictive effect of clinical pathological features on prognosis in nomogram

表 2 患者 OS 影响因素的单因素、多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox proportional risk regression analysis of factors influencing patients overall survival time

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%（*CI*）	*P* 值	*HR*	95%（*CI*）	*P* 值
年龄（以 >60 岁为参照）						
≤ 40	2.26	1.11~4.59	0.024	2.19	1.06~4.53	0.035
41~60	1.37	0.79~2.35	0.259	1.27	0.74~2.20	0.392
性别（以女为参照）						
男	1.04	0.63~1.71	0.892			
pTNM 分期（以Ⅲ C 期为参照）						
Ⅲ A 期	0.28	0.15~0.53	<0.001	0.40	0.19~0.83	0014
Ⅲ B 期	0.51	0.31~0.85	0.010	0.73	0.42~1.27	0.270
pT 分期（以 T1~3 期为参照）						
T4 期	2.25	1.15~4.38	0.017			
pN 分期（以 N0~2 期为参照）						
N3 期	1.63	0.96~2.78	0.071			
LNR（以≤ 50% 为参照）						
>50%	2.46	1.55~3.91	<0.001	1.74	1.03~2.94	0.039
癌结节（以无为参照）						
有	1.51	0.86~2.67	0.153			
病理类型（以非腺癌为参照）						
腺癌	0.59	0.24~1.46	0.254			
肿瘤位置（以胃窦为参照）						
非胃窦	1.40	0.88~2.22	0.154			
脉管浸润（以无为参照）						
有	1.44	0.90~2.29	0.126			
神经浸润（以无为参照）						
有	1.61	1.00~2.58	0.050	1.31	0.80~2.16	0.280
胃切除方式（以次全胃切除术为参照）						
全胃切除术	2.37	1.43~3.95	0.007	2.07	1.22~3.50	0.007

表 3 胃癌患者 DFS 影响因素的单因素、多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox proportional risk regression analysis of factors influencing patients disease-free survival time

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%（*CI*）	*P* 值	*HR*	95%（*CI*）	P 值
年龄（以 >60 岁为参照）						
≤ 40	2.15	1.06~4.36	0.034	2.05	0.99~4.24	0.054
41~60	1.37	0.80~2.36	0.254	1.29	0.74~2.23	0.370
性别（以女为参照）						
男	1.08	0.64~1.79	1.085			
pTNM 分期（以Ⅲ C 期为参照）						
Ⅲ A 期	0.28	0.15~0.53	<0.001	0.40	1.19~0.92	0.009
Ⅲ B 期	0.53	0.32~0.88	0.014	0.74	0.43~1.29	0.291
pT 分期（以 T1~3 期为参照）						
T4 期	2.18	1.12~4.24	0.022			
pN 分期（以 N0~2 期为参照）						
N3 期	1.64	0.97~2.80	0.067			
LNR（以≤ 50% 为参照）						
>50%	2.41	1.52~3.82	<0.001	1.87	1.73~1.02	0.043
癌结节（以无为参照）						
有	1.46	0.83~2.58	0.192			
病理类型（以非腺癌为参照）						
腺癌	0.65	0.26~1.62	0.356			
肿瘤位置（以胃窦为参照）						
非胃窦	1.49	0.94~2.37	0.090			
脉管浸润（以无为参照）						
有	1.44	0.90~2.29	0.126			
神经浸润（以无为参照）						
有	1.63	1.02~2.62	0.043	1.42	0.87~2.32	0.164
胃切除方式（以次全胃切除术为参照）						
全胃切除术	2.35	1.41~3.91	0.001	2.02	1.20~3.41	0.008



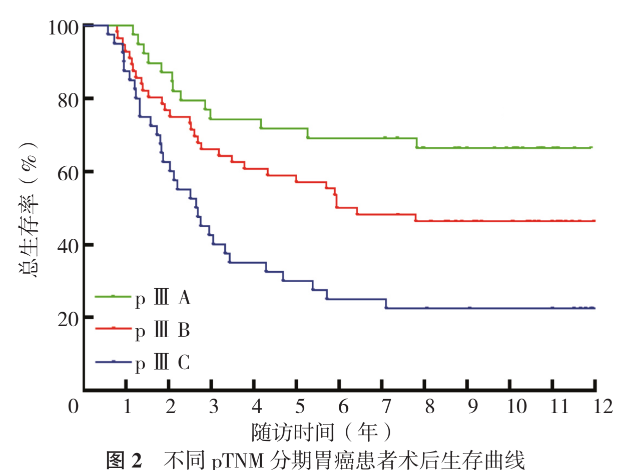


图 2 不同 pTNM 分期胃癌患者术后生存曲线

Table 2 Postoperative survival curves of gastric cancer patients with different pathological LNM staging

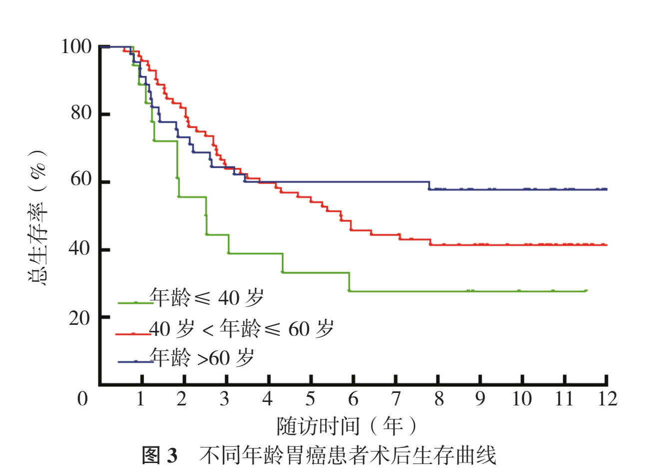


图 3 不同年龄胃癌患者术后生存曲线

Table 3 Postoperative survival curves of gastric cancer patients with different age groups

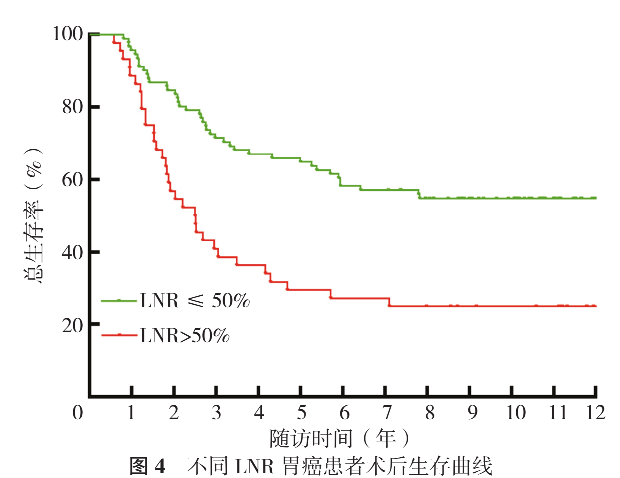


图 4 不同 LNR 胃癌患者术后生存曲线

Table 4 Postoperative survival curves of gastric cancer patients with different LNR

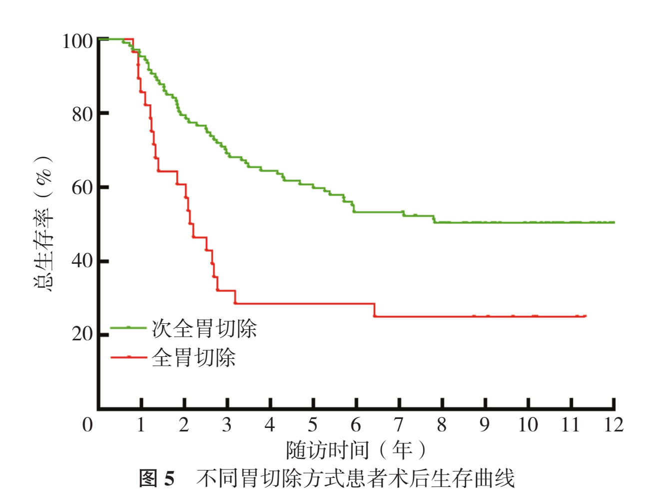


图 5 不同胃切除方式患者术后生存曲线

Table 5 Postoperative survival curves of gastric cancer patients with different gastrectomy methods

疗患者 OS 和 DFS 的独立影响因素（$P<0.05$），年龄是Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者 OS 的独立影响因素（$P<0.05$）。

在我国大多数患者在首诊时被诊断为Ⅲ期胃癌，其生存率较低，因此这类患者可能需要更积极的多学科的综合治疗。有研究发现Ⅲ期胃癌患者的 5 年生存率约为 59%，其中Ⅲ A、Ⅲ B、Ⅲ C 期分别为 73%、47%、28%[9]。与之相似，本研究结果表明Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者 5 年总生存率为 54.1%，其中Ⅲ A、Ⅲ B、Ⅲ C 期患者分别为 71.8%、58.9% 和 30.0%，可见Ⅲ C 期患者预后较差，因此需要更多地探索来提高这类患者的生存率。本研究中 5 年无病生存率为 48.1%。近年来，新辅助化疗的优化给局晚期患者（Ⅱ期和Ⅲ期）带来了生存获益，5 年无病生存率提高到 61.2%[10]。新兴的免疫治疗也取得了一些成效，新辅助免疫治疗联合放化疗可以提高局晚期胃癌患者的病理情况[11]，但是否能转化为提高生存率上还需要更多的研究去证实。

肿瘤的淋巴结转移是影响患者预后的重要因素。本研究发现，LNR ≤ 50% 的患者预后明显好于 LNR>50% 的患者。且单因素、多因素 Cox 比例风险回归分析发现 LNR>50% 仍是影响Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者的独立危险因素。一项来自韩国的 ARTIST2 研究纳入了 64%~72% 的Ⅲ期 D2 术后患者，认为添加了放疗并不能带来生存获益，可能跟其 LNR（13%）较低有关[4]。而本团队之前的研究发现，在 LNR ＞ 50% 的患者中，术后辅助放化疗的患者相比于术后辅助化疗者，OS 和 DFS 并没有获益（$P=0.140$）[12]。此外，国内一项关于 D2 胃切除术后患者的研究发现 N3 期患者不能从辅助放化疗中获益[13]。另外一篇来自真实世界、多中心回顾性研究纳入了 230 例 D2 术后胃腺癌患者，虽然辅助放化疗组 OS 高于化疗组，但是差异无统计学意义[14]。这些可能是因为淋巴结转移较多的患者（LNR>50% 或者 N3）预后较差，远处转移的风险较局部复发的风险更高，增加局部治疗的手段（如辅助放疗）可能不影响患者预后。对于 LNR 高的患者可能需要更

高的随访频率。LNR ≤ 50% 的患者可能是潜在获益人群，但是 LNR 过低也不能带来生存获益，因为这类患者的预后相对较好，不需要高强度的辅助治疗手段。因而 LNR 在什么区间范围里更能受益可能还需要更多的点对点研究。

本研究发现全胃切除的Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者预后更差，5 年总生存率为 28.6%，明显低于次全胃切除（60.7%），可能跟全胃切除患者的肿瘤位置、大小及淋巴结转移范围和术后生活质量有关。Meta 分析也表明，对于远端胃癌，次全胃切除相对于全胃切除有更好的生存优势[15]。另外，胃食管结合部肿瘤的肿瘤中心距离≤ 3 cm，肿瘤大小≤ 7 cm，不是肉眼可见的Ⅳ型肿瘤，且没有浆膜侵犯，可以作为位于胃上 1/3 的晚期胃癌的近端胃切除术的指征，否则推荐全胃切除术[16]。可见全胃切除的患者预后危险因素更多一点，也可能是其预后差的原因之一。我国一项纳入 776 例胃癌 D2 根治术的未行辅助放疗患者的研究显示，其中局部复发率为 37.3%，包括区域淋巴结的复发 19.4%，吻合口复发率 6.2%，瘤床复发率 1.4%，远处复发为 29.0%，腹膜转移为 7.3%；其中 346 例Ⅲ期胃癌，复发率为 63.6%[17]。本研究长期随访 10 年的研究结果发现，Ⅲ期胃癌的复发率为 54.8%，低于上述研究。其中，7.4% 的患者局部复发，25.9% 患者出现腹膜转移，27.4% 患者出现了远处脏器转移，可能跟本研究纳入人群均行术后辅助放疗有关，降低了局部的复发率。目前认为可通过一些新的手段来预测根治性手术后患者复发的问题，如用基因组学预测腹膜转移的研究[18]、系统免疫炎症指数（中性粒细胞 × 血小板 / 淋巴细胞）[19]等。

NCCN 指南表明，年轻的胃癌患者可能更容易发生复发[7]。年龄是一个高危因素。本研究发现年轻的患者预后更差。胃癌的分子复杂性和异质性，包括肿瘤间和肿瘤内的分子复杂性和异质性，使得研究者们寻找早期发现和诊断胃癌特异性生物标志物障碍重重。与传统胃癌相比，基因测序技术也表明早发性胃癌具有不同的基因突变特点[20]。本研究分别以 60 岁和 40 岁为分界进行分析，发现≤ 40 岁的患者预后更差。亚组分析显示，≤ 40 岁患者比 >60 岁患者的预后更差。列线图也可以看到年龄越低，所占分值越大，对预后的影响也越大。另一篇纳入了 1 131 例胃癌患者的研究也表明，年龄是独立预后因素，年纪越轻预后越差[21]。因此对年轻的患者可能需要更高强度的治疗和更密集的随访。本研究是一项回顾性单臂观察性研究，样本量有限，部分数据不全，可能存在选择偏倚。

4　小结

大部分Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者复发或死亡主要在 5 年内。TNM 分期、LNR 和胃切除方式是影响Ⅲ期胃癌 D2 根治术后辅助放化疗患者预后的影响因素，针对具有高危因素的患者可能需要更密切的随访和更多的个体化治疗策略。

作者贡献：马桂芬负责论文起草、统计分析并修改；章倩和刘娟负责患者纳入和随访，资料收集；孙菁负责患者纳入及分析及思路撰写；林根来负责论文设计和修改，并对文章负责。

本文无利益冲突。

马桂芬：https://orcid.org/0000-0001-5523-2886

参考文献

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(3)：209–249. DOI：10.3322/caac.21660.

[2] XIA C F，DONG X S，LI H，et al. Cancer statistics in China and United States，2022：profiles，trends，and determinants[J]. Chin Med J，2022，135（5）：584–590. DOI：10.1097/CM9.0000000000002108.

[3] LEE J，LIM D H，KIM S，et al. Phase Ⅲ trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection：the ARTIST trial[J]. J Clin Oncol，2012，30（3）：268–273. DOI：10.1200/JCO.2011.39.1953.

[4] PARK S H，LIM D H，SOHN T S，et al. A randomized phase Ⅲ trial comparing adjuvant single-agent S1，S-1 with oxaliplatin，and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection：the ARTIST 2 trial[J]. Ann Oncol，2021，32（3）：368–374. DOI：10.1016/j.annonc.2020.11.017.

[5] CHEN M C，SU H Y，SU Y H，et al. The clinicopathological and genetic differences among gastric cancer patients with no recurrence，early recurrence，and late recurrence after curative surgery[J]. J Chin Med Assoc，2023，86（1）：57–64. DOI：10.1097/JCMA.0000000000000846.

[6] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021（6th edition）[J]. Gastric Cancer，2023，26（1）：1–25. DOI：10.1007/s10120-022-01331-8.

[7] AJANI J A，D'AMICO T A，BENTREM D J，et al. Gastric cancer，version 2.2022，NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw，2022，20（2）：167–192. DOI：10.6004/jnccn.2022.0008.

[8] YAGO A，HARUTA S，UENO M，et al. Adequate period of surveillance in each stage for curatively resected gastric cancer：analyzing the time and rates of recurrence[J]. Gastric Cancer，2021，24（3）：752–761. DOI：10.1007/s10120-020-01147-4.

[9] HUANG C M，LIU H，HU Y F，et al. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer：five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial[J]. JAMA Surg，



2022，157（1）：9-17. DOI：10.1001/jamasurg.2021.5104.

[10] NAKAUCHI M，VOS E，TANG L H，et al. Outcomes of neoadjuvant chemotherapy for clinical stagings 2 and 3 gastric cancer patients：analysis of timing and site of recurrence [J]. Ann Surg Oncol，2021，28（9）：4829-4838. DOI：10.1245/s10434-021-09624-5.

[11] TANG Z Q，WANG Y，LIU D，et al. The Neo-PLANET phase II trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction [J]. Nat Commun，2022，13（1）：6807. DOI：10.1038/s41467-022-34403-5.

[12] MA G F，ZHANG H G，LIU J，et al. Benefit of adjuvant chemoradiotherapy in patients with pathological stage Ⅲ gastric cancer [J]. Cancer Manag Res，2019，11：6029-6041. DOI：10.2147/CMAR.S204887.

[13] FAN M，LI G C，SHEN L J，et al. Identification of patients with lymph node metastasis from gastric cancer who may benefit from adjuvant chemoradiotherapy after D2 dissection—do N3 patients benefit from additional radiation?[J]. Br J Radiol，2016，89（1059）：20150758. DOI：10.1259/bjr.20150758.

[14] YEKEDÜZ E，DOĞAN İ，BIRGI S D，et al. Adjuvant treatment of gastric cancer in the D2 dissection era：a real-life experience from a multicenter retrospective cohort study [J]. Euroasian J Hepatogastroenterol，2021，11（2）：51-58. DOI：10.5005/jp-journals-10018-1343.

[15] DURÁN GIMÉNEZ-RICO H，DIÉGUEZ AGUIRRE L，RÍOS PÉREZ L，et al. Comparative study between total and subtotal gastrectomy for distal gastric cancer：Meta-analysis of prospective and retrospective studies [J]. Cir Esp，2020，98（10）：582-590. DOI：10.1016/j.ciresp.2020.05.028.

[16] LEE S J，SON W J，ROH Y H，et al. Indication of proximal gastrectomy for advanced proximal gastric cancer based on lymph node metastasis at the distal part of the stomach [J]. Ann Surg Open，2021，2（4）：e107. DOI：10.1097/AS9.0000000000000107.

[17] XU J，SHEN L，SHUI Y J，et al. Patterns of recurrence after curative D2 resection for gastric cancer：implications for postoperative radiotherapy [J]. Cancer Med，2020，9（13）：4724-4735. DOI：10.1002/cam4.3085.

[18] LEE I S，LEE H，HUR H，et al. Transcriptomic profiling identifies a risk stratification signature for predicting peritoneal recurrence and micrometastasis in gastric cancer[J]. Clin Cancer Res，2021，27（8）：2292-2300. DOI：10.1158/1078-0432.CCR-20-3835.

[19] YEKEDÜZ E，DOGAN İ，KAYA D M，et al. Systemic immune-inflammation index as a prognostic marker of late recurrence in operable gastric cancer：a dual-center study [J]. J Gastrointest Cancer，2022，53（4）：870-879. DOI：10.1007/s12029-021-00769-w.

[20] MACHLOWSKA J，KAPUSTA P，BAJ J，et al. High-throughput sequencing of gastric cancer patients：unravelling genetic predispositions towards an early-onset subtype [J]. Cancers，2020，12（7）：1981. DOI：10.3390/cancers12071981.

[21] CHENG L J，CHEN S Y，WU W H，et al. Gastric cancer in young patients：a separate entity with aggressive features and poor prognosis [J]. J Cancer Res Clin Oncol，2020，146（11）：2937-2947. DOI：10.1007/s00432-020-03268-w.

（收稿日期：2023-11-20；修回日期：2024-02-18）
（本文编辑：毛亚敏）